



FIBROSIS PARU PASCA COVID 19: SEBUAH TANTANGAN BARU

Richard Chayadi¹, Feryandi Limanto Suhardi¹

¹ Dokter Umum, Rumah Sakit Medistra Jakarta

Corresponding Author: Richard Chayadi, Dokter Umum Rumah Sakit Medistra Jakarta.

E-Mail: Richard.chayadi94@gmail.com

Received August 21, 2021; **Accepted** September 02, 2021; **Online Published** October 04, 2021

Abstrak

Introduksi: COVID 19 (SARS CoV 2) merupakan pandemi yang dimulai dari Wuhan pada Desember 2019 yang disebabkan oleh virus corona.¹ Coronavirus (CoV) adalah virus RNA yang diketahui menyebabkan infeksi pernapasan pada manusia. Pada 11 Maret 2020, COVID 19 dinyatakan sebagai pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia.² Komplikasi toraks yang paling ditakuti pada COVID 19 adalah emboli paru dan fibrosis paru. Angka kejadian terjadinya fibrosis paru belum diketahui secara pasti.³ Fibrosis paru terjadi akibat kerusakan alveolar dan badai sitokin yang membentuk jaringan fibrosis untuk mengganti parenkim paru sebagai penyembuhannya.⁴ **Kasus:** Pria, DS, usia 64 tahun, datang ke IGD dengan keluhan batuk dan demam sejak 9 hari sebelum masuk RS. Sesak sudah mulai dirasakan sejak 4 hari sebelum masuk RS. Setelah dilakukan pemeriksaan, pasien dinyatakan positif COVID 19 dan dilakukan rawat inap. Pasien dinyatakan sembuh pada hari rawat ke 20 setelah dua kali PCR Swab negatif. Keluhan sesak masih tetap dialami walaupun dinyatakan PCR swab negatif. CT scan paru diulangi pada hari rawat ke-25 dan didapatkan hasil fibrosis paru, Echocardiography juga dilakukan untuk menyingkirkan adanya emboli paru. Pasien mengalami perburukan pada hari rawat ke-30 dan dinyatakan meninggal dunia pada hari rawat ke-39. **Diskusi:** Virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan kerusakan pada organ, terutama pada paru-paru melalui aktivitas imun host.⁴ Pengobatan fibrosis paru akibat COVID-19 masih belum diketahui sepenuhnya. Dari penelitian lebih dari 3 dekade lalu, pirferidone dan nintedanib telah digunakan untuk mengobati fibrosis paru idiopatik.⁵ **Kesimpulan:** Fibrosis paru menjadi salah satu sekuele pasca ARDS COVID-19 yang patut diperhatikan, karena walaupun telah sembuh dari COVID-19, penyintas masih dapat merasakan gejala sisa, bahkan hingga meninggal.

Keywords: COVID 19; coronavirus, fibrosis paru

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* yang dimulai dari Wuhan, Cina pada Desember 2019, telah menginfeksi lebih dari 80 juta orang pada Januari 2021. Organisasi Kesehatan Dunia telah menyatakan COVID 19 sebagai pandemi sejak 11 Maret 2020. Secara global, COVID-19 memiliki *case fatality rate* sekitar 3%, artinya ada 97% penderita COVID-19 akan sembuh.^{1,2} Walaupun telah dinyatakan sembuh dari COVID-19, hingga 80% orang masih merasakan gejala sekuele dari COVID-19, terutama dyspneu dan rasa lelah.^{6,7} Banyak penelitian yang sedang dilakukan untuk memprediksi munculnya sekuele dan tatalaksana lanjutan pasca penyembuhan

COVID-19. Salah satu sekuele yang dapat menyebabkan turunnya kualitas hidup secara signifikan adalah fibrosis paru-paru.

Jumlah pasien COVID-19 yang menjadi fibrosis paru-paru belum diketahui secara pasti, namun melihat dari SARS, 3,2% pasien masih memiliki lesi di paru-parunya 15 tahun pasca infeksi SARS.² Fibrosis paru-paru dapat terjadi akibat kerusakan alveolar dan badai sitokin yang terutama terjadi pada *acute respiratory distress syndrome*, sehingga secara alami jaringan fibrosis akan mengganti parenkim paru sebagai penyembuhannya.⁴ Selain mengubah struktur parenkim paru, fibrosis paru-paru juga menyebabkan gangguan fungsi respirasi. Satu penelitian meta analisis dan

systematic review yang dilakukan Torres-Castro *et al* membuktikan bahwa paru-paru akan mengalami gangguan fungsi respirasi.⁸

Belum banyak penelitian yang membahas mengenai dampak jangka panjang ataupun tatalaksana komplikasi pasca COVID-19, terutama pada pasien yang pernah mengalami ARDS. Pada jurnal ini, kami akan membahas kasus ARDS COVID-19 yang berkomplikasi menjadi fibrosis paru luas, sehingga membutuhkan ventilasi mekanik walaupun telah dinyatakan sembuh dari COVID-19.

ILUSTRASI KASUS

Pria DS, usia 64 tahun, datang ke IGD dengan keluhan batuk kering dan demam sejak 9 hari sebelum masuk RS. Sesak dirasakan sejak 4 hari sebelum masuk RS. Sesak muncul setiap saat, memberat saat beraktivitas. Pasien tidak memiliki keluhan pilek, mual, muntah, diare, mimisan, gusi berdarah, atau gangguan penghidu. Pasien memiliki riwayat hipertensi, namun tidak meminum obat. Pasien tidak pernah merokok sebelumnya. Pasien sudah menjalani swab antigen untuk COVID-19 2 hari sebelum masuk RS,

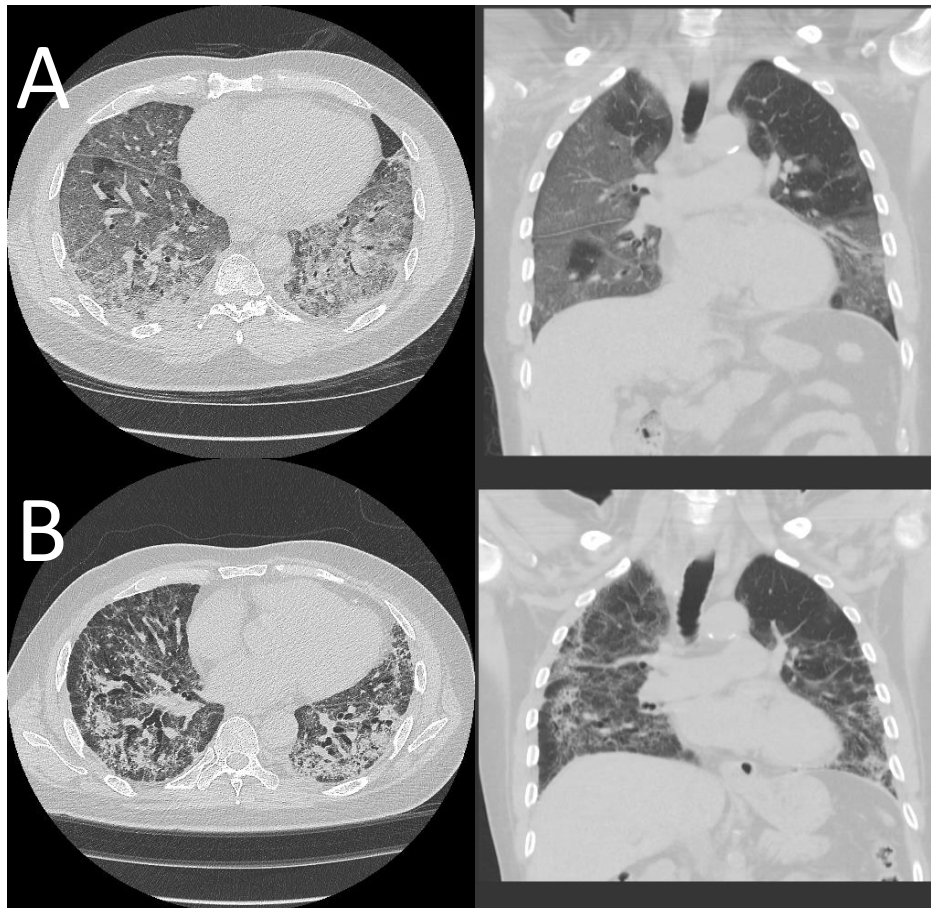
didapatkan hasil positif. Pasien belum pernah konsultasi dengan dokter mengenai hasil swab antigen-nya

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 156/73 mmHg, nadi 100 x/m teratur dan penuh, laju nafas 34 x/m, suhu 39,8°C, saturasi oksigen (SpO₂) 72% dengan udara bebas, 83% dengan *non-rebreathing mask* (NRM) O₂ 15 lpm. Pemeriksaan paru didapatkan suara nafas bronkial, dengan ronki basah halus di kedua paru bagian posterior.

Pemeriksaan penunjang berupa CT Scan Thorax non kontras didapatkan hasil *ground glass opacity* (GGO) ireguler di kedua paru serta konsolidasi di lobus inferior kedua paru, sesuai gambaran pneumonia virus bilateral derajat berat. Hasil laboratorium bermakna adalah analisa gas darah pH 7,47, pCO₂ 29,0 mmHg. pO₂ 70 mmHg. Hasil kimia darah feritin 2698,26 ng/ml, d-Dimer 2340 ng/ml, laktat dehydrogenase (LDH) 923 U/l, *C-reactive protein* (CRP) 191,04 mg/l, *procalcitonin* 0,06 ng/ml. Panel sitokin menunjukkan peningkatan pada IL-10, IL-1RA, TNF α dan MCP1.

Gambar 1. CT Scan Thorax

- A. CT Scan thorax hari ke-1. Tampak GGO di seluruh lapang paru
- B. CT Scan thorax hari ke-25. GGO menghilang, namun digantikan dengan fibrosis



Pasien didiagnosa ARDS pada COVID-19, dengan komorbid hipertensi. Pasien dirawat di ruang isolasi biasa karena ICU isolasi tidak tersedia saat itu. Tatalaksana medis berupa Remdesivir (Covifor®) 200mg/hari dosis pertama, 100mg/hari dosis selanjutnya hingga 12 hari, Dexamethasone (Indexon®) 6mg/hari, Vitamin C (Prove-C®) 2mg/12 jam, Vitamin D 5000 U/hari, Zink 20mg/12 jam, Colchicine (Recolfar®) 0,5mg/8 jam, Paracetamol (Pyrex®) 1g/8 jam k/p, Heparin 12000 U/hari, Tolicizumab (Actemra®) 400mg dosis pertama, dan 200mg dosis kedua, diberikan, serta tatalaksana non-medis yaitu menelungkupkan pasien.

Pada masa awal perawatan, SpO₂ dapat mencapai 96%. Dexamethasone dinaikkan menjadi 5mg/12 jam. D-Dimer meningkat hingga 33470 ng/ml setelah pemberian heparin, namun tetap dilanjutkan, hingga evaluasi di hari ke-5 menjadi 15720 ng/ml, APTT masih normal. Heparin akan terus disesuaikan setiap harinya, dengan mempertimbangkan APTT dan d-Dimer. Panel sitokin diulang pada hari ke-8 dan masih meningkat, terutama IL-10 dan *tumor necrosis factor α* (TNF α). Pemberian *intravenous immunoglobulin* (IVIG) dimulai pada hari perawatan ke-10 karena SpO₂ tidak kunjung membaik, dan tidak tampak perbaikan klinis yang signifikan. IVIG (Privigen®) diberikan 25 g/hari selama 5 hari. Hari ke-12 APTT meningkat hingga 2,7 kali lipat, sehingga heparin diturunkan

bertahap hingga dihentikan karena APTT meningkat 5 kali lipat, namun dimulai kembali 15000 U/hari pada hari ke-13. Pada hari ke-13 juga mulai muncul perbaikan, SpO₂ mencapai 98% dengan NRM O₂ 13 lpm posisi telungkup, namun sitokin IL-6 dan IL-10 masih tinggi. Dexametasone diturunkan menjadi 6mg/hari pada hari ke-15.

Swab PCR diulang pada hari rawat ke-19 dan 20, keduanya negatif, sehingga telah dinyatakan sembuh dari COVID-19, namun pasien masih mengeluhkan sesak, dan tidak bisa lepas dari NRM. Fisioterapi telah dimulai dengan harapan memperbaiki fungsi respirasi. Sempat dicurigai adanya emboli paru, namun disingkirkan dari hasil *echocardiography*. Os menjadi semakin sesak pada hari ke-25, SpO₂ turun menjadi 89-93% dengan NRM O₂ 12-23 lpm, sehingga dilakukan evaluasi CT Scan Thorax non kontras, didapatkan bercak konsolidasi dan fibrosis membentuk gambaran *crazy paving* meliputi hampir seluruh segmen kedua paru, sesuai gambaran pneumonia virus subakut. Pasien terus merasa sesak dan SpO₂ memburuk hingga pada hari ke-30, pasien harus diintubasi dan diberikan ventilasi mekanik. Keadaan pasien terus memburuk dan meninggal dunia pada hari rawat ke-39.

DISKUSI

Pengantar

Infeksi COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, yang dapat menginfeksi manusia dengan mengikat protein S ke reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2).⁹ Reseptor ini banyak diekspresikan di seluruh organ manusia, paru-paru, ginjal, rongga mulut, jantung, gastrointestinal, dan kulit, namun ditemukan paling banyak diekspresikan di gastrointestinal, ginjal dan perut.^{10,11} Menariknya, reseptor ACE2 juga banyak ditemukan di lidah, dibandingkan mukosa bukal atau gingiva. Penemuan ini sesuai dengan rute penyebaran SARS-CoV-2 yaitu melalui droplet.¹⁰ Reseptor ACE2 yang ditemukan di banyak organ ini juga sesuai dengan gejala COVID-19. Umumnya, gejala yang dirasakan adalah demam, batuk, dan sesak nafas, tetapi ada sebagian kecil pasien mengalami anosmia, mual muntah, ataupun diare.

Pasien yang disuspek terinfeksi COVID-19 dapat menjalani beberapa tes untuk mendiagnosis. Hasil laboratorium yang bermakna antara lain leukopenia dengan limfopenia, peningkatan C-reactive protein >10 mg/L tidak disertai dengan peningkatan prokalsitonin, peningkatan D-dimer, dan pada pasien dengan pneumonia berat, laktat dehidrogenase juga dapat meningkat.¹¹ CT Scan thorax non kontras, yaitu gambaran GGO pada parenkim paru, namun tanda ini tidak hanya ditemukan pada COVID-19.¹² Pneumonia virus lainnya, atau penyakit paru interstitial pun akan memberikan gambaran yang sama. Maka, *golden standard* dari tes COVID-19 adalah RT-PCR dari sampel nasofaring dan orofaring.

Patofisiologi

Virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan kerusakan pada organ, terutama pada paru-paru melalui aktivitas imun host. Sel yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 akan mengekspresikan banyak interferon dan sitokin, antara lain IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), interferon- γ , *monocyte chemoattractant protein* (MCP1), dan TNF- α .⁴ Banyaknya sitokin ini dinamakan badai sitokin, dan ini akan merekrut banyak leukosit untuk menyerang sel-sel alveolus yang terinfeksi oleh virus. Akibatnya, sel alveolus yang terinfeksi akan dihancurkan, menyebabkan proses inflamasi di sekitar sel yang rusak, sehingga ada edema interstitial, kolaps dari alveolus, dan eksudat, menyebabkan gambaran GGO pada CT Scan thorax.⁴

Patofisiologi COVID-19 berkaitan dengan epidemiologi pasien dengan usia lanjut (≥ 65 tahun) memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi.¹³ Berkaitan dengan mortalitas, lebih banyak pasien usia lanjut menjadi ARDS. Salah satu teori yang dikemukakan adalah maladaptasi fungsi fisiologis jika terdapat stresor.¹³ Acosta *et al* menjelaskan akibat penuaan, telomer sel akan lebih pendek dibandingkan pasien usia muda. Sel monosit yang berperan pada imunitas, juga memiliki telomer yang lebih pendek, sehingga sistem imunitas berkurang, dan apoptosis lebih banyak akibat banyaknya sitokin TNF α yang dikeluarkan oleh monosit sendiri. Sel limfosit B dan T juga ikut terpengaruh telomer yang pendek ini, sehingga mudah apoptosis, dan bermanifestasi menjadi leukopeni dan limfositopeni.¹³ Debris sel akibat apoptosis juga akan menambah inflamasi dan sitokin, sehingga secara klinis akan lebih buruk dibanding pada usia muda.⁴

Hal lain yang dapat menyebabkan COVID-19 menjadi ARDS adalah komorbid pasien. Hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung koroner adalah komorbid utama yang sudah diteliti memperbesar kemungkinan ARDS.² Hal ini biasa terjadi sesuai bertambahnya usia, dan juga sesuai dengan fungsi fisiologis yang menurun, yaitu banyaknya faktor pro-inflamasi.¹³ Adanya komorbid menyebabkan sel-sel somatik akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi secara terus menerus, sehingga akan senantiasa menyebabkan kerusakan dan perbaikan jaringan yang seimbang. Siklus ini akan terus berlanjut selama hidupnya, namun apabila muncul stresor lain, misalnya infeksi, fungsi perbaikan jaringan tidak dapat menyamai laju kerusakan jaringan yang ditimbulkan, menyebabkan progresivitas penyakit.¹³

Pada kerusakan jaringan paru-paru, fungsi penyembuhan natural dicetuskan oleh sel punca bronkial untuk membuat dan menggantikan alveolus yang rusak akibat inflamasi.⁴ Jaringan konektif seperti kolagen dan fibrosis, juga ikut berperan untuk menjaga struktur jaringan selama proses reparasi berlangsung. Faktor yang berperan adalah *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor-alpha* (TGF- α), dan angiogenesis oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF).⁴

Normalnya, tanpa kerusakan dari membran basal, faktor-faktor tersebut akan memperbaiki secara sempurna. Jaringan fibrosis akan didegradasi saat alveolus sudah digantikan dengan yang baru sehingga tidak muncul jaringan parut. Namun pada ARDS COVID-19, kerusakan pada jaringan paru secara terus menerus akibat badai sitokin menyebabkan kerusakan dari membran basal alveolus, sehingga aktivitas

fibroblas akan terus muncul, menyebabkan jaringan fibrosis persisten. Adanya jaringan fibrosis menempati ruang yang seharusnya diisi alveolus yang baru menyebabkan gangguan pada struktur alveolus. Hal ini dibuktikan dengan adanya penebalan septa interlobular dan konsolidasi pada CT Scan thorax.⁴

Gejala Klinis

Rata-rata masa inkubasi adalah 4 hari dengan rentang waktu 2 sampai 7 hari. Periode bergantung pada usia dan status imunitas pasien.¹⁴ Gejala paling banyak pada pasien dengan COVID-19 adalah demam, batuk, dispnea, mialgia, malaise, artralgia, nyeri dada, sakit kepala, dan muntah. Demam sering kali menjadi gejala utama dan awal COVID-19, yang bisa saja disertai gejala lain seperti: batuk kering, sesak napas, nyeri otot, pusing, sakit kepala, sakit tenggorokan, rinore, nyeri dada, diare, mual dan muntah. Beberapa pasien mengalami dispnea dan/atau hipoksemia satu minggu setelah onset penyakit.¹⁵ COVID-19 juga dapat memberikan gejala sisa pasca penyembuhan. Gejala sisa yang bisa terjadi jangka panjang adalah perubahan paru menjadi perubahan fibrotik seperti retikulasi, penebalan septum interlobular, dan bronkiektasis, yang biasanya terlihat pada fase fibrosis. Gejala pasca intubasi pasien COVID-19 dapat berupa neuropati perifer sensorik.¹⁵

Gangguan dari fungsi respirasi akibat fibrosis paru pasca COVID-19 telah dilakukan satu meta analisis, dan disimpulkan bahwa adanya gangguan respirasi secara obstruktif maupun restriktif.⁴ Dalam meta analisis yang sama, ditemukan kapasitas difusi berkurang pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19, terutama pada pasien yang sembuh dari ARDS.⁴ Kapasitas difusi mengukur berapa banyak oksigen dan karbon dioksida yang dapat menembus dinding alveoli, sehingga sesuai dengan penemuan fibrosis paru yang menebalkan dinding alveolus menurunkan kapasitas difusi. Proses ini juga dapat menjelaskan dyspneu pasca COVID-19.^{3,4}

Fibrosis paru tidak hanya berkorelasi positif dengan munculnya ARDS, namun juga lamanya ARDS, lamanya perawatan ICU dan ventilasi mekanik.^{3,16} Semakin lama ARDS muncul, maka fibrosis yang muncul juga akan semakin banyak, sehingga mungkin fibrosis dapat segera muncul walaupun pada fase awal ARDS.¹⁶

Tatalaksana

Pengobatan fibrosis paru akibat COVID-19 masih belum diketahui sepenuhnya. Dari penelitian lebih dari 3 dekade lalu, pirferidone dan nintedanib telah digunakan untuk mengobati fibrosis paru idiopatik.⁵ Perlu menjadi perhatian bahwa obat-obatan

tersebut tidak membalikan proses fibrosis, namun hanya menghambat progresivitas penyakit, sehingga mungkin dapat digunakan untuk pasien dengan ARDS tahap awal.

Cara kerja pirferidone masih belum diketahui seluruhnya. Pada penelitian pada pasien fibrosis paru idiopatik, terjadi penurunan kadar TGF- β , TNF- α , dan IL-6, sesuai dengan sitokin yang muncul pada COVID-19.¹⁶ Nintedanib adalah *tyrosine-kinase inhibitor*, yang mengurangi kadar *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), dan *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR), reseptor yang digunakan dalam pembentukan fibrosis paru.¹⁷

Untuk menggunakan obat antifibrotik ke dalam pengobatan ARDS COVID-19 pun juga masih menjadi tantangan. Pirferidone dan nintedanib yang bersifat hepatotoksik akan menjadi masalah karena COVID-19 pun meningkatkan enzim transaminase liver.^{2,5,17} Nintedanib juga memberikan efek pendarahan, yang juga bisa memperburuk keadaan pasien COVID-19 yang sudah terdapat hiperkoagulasi.^{5,16} Penelitian mengenai fibrosis paru pasca SARS 15 tahun yang lalu pun tidak banyak, sehingga belum ada bukti kuat untuk merekomendasikan penggunaan antifibrotik pada ARDS COVID-19.

SIMPULAN

Fibrosis paru menjadi salah satu sekuele pasca ARDS COVID-19 yang patut diperhatikan, karena walaupun telah sembuh dari COVID-19, penyintas masih dapat merasakan gejala sisa, bahkan hingga meninggal. Pirferidone dan nintedanib memiliki antifibrotik, namun penggunaannya masih belum dapat direkomendasikan karena infeksi COVID-19 melibatkan berbagai sistem. Penelitian prospektif pada pasien COVID-19 diharapkan dapat memberikan tatalaksana tambahan pada pengobatan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Coronavirus Cases [Internet]. Worldometer. [cited 2021Jan5]. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdUOA%3FSi
2. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-*

- Endocrinology and Metabolism. 2020 May 1;318(5):E736-41.
3. Borghesi A, Aggiusti C, Farina D, Maroldi R, Muiesan ML. COVID-19 pneumonia: three thoracic complications in the same patient. *Diagnostics*. 2020 Jul;10(7):498.
 4. Ojo A, Balogun S, Williams O, Ojo O. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulmonary Medicine*. 2020;2020:1-10.
 5. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research*. 2018;19(1).
 6. Rai D, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible?. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2020.
 7. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603.
 8. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020.
 9. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.
 10. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1).
 11. COVID-19 Pulmonary Management: Introduction, Pathogenesis of COVID-19, Clinical Features of COVID-19 [Internet]. *Emedicine.medscape.com*. 2021 [cited 16 January 2021]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500117-overview>
 12. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(5):1078-1082.
 13. Torres Acosta M, Singer B. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*. 2020;56(3):2002049.
 14. Levani Y, Prasty A, Mawaddatunnadila S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2021 Jan 27;17(1):44-57.
 15. Soedarsono S, Semedi BP, Setiawati R, Meliana RY, Kusmiati T, Permatasari A, Bakhtiar A, Syafa'ah I, Indrawanto DW. Case Report: Survival of A Coronavirus Disease-2019 (Covid-19) Patient with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *Folia Medica Indonesiana*. 2020;56(3):235-44.
 16. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D, Tzanakis N, Antoniou K. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020.
 17. Tzouvelekis A, Toonkel R, Karampitsakos T, Medapalli K, Ninou I, Aidinis V et al. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine*. 2018;5.